

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 100150271 B1
(43)Date of publication of application: 12.06.1998

(21)Application number: 1019940020602
(22)Date of filing: 20.08.1994

(71)Applicant: PACIFIC CO., LTD.
(72)Inventor: HA, BYUNG JO
HAN, SANG HOON
LEE, OK SEOP
LEE, YOON SIK

(51)Int. Cl. A61K 7 /42

(54) CHITOSAN MICRO-SPHERE CONTAINING COSMETIC EFFECTIVE INGREDIENT OR SUN-SCREENING MATERIAL, AND COSMETIC COMPOSITION CONTAINING SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: A chitosan microsphere containing cosmetic effective ingredient or suncreening material, and a cosmetic composition containing same is provided, which improve skin moisturizing, skin luster, skin elasticity, and promotes wound-treatment effect; and delay aging and damages of skin or hair by sunscreening material. CONSTITUTION: A process for the preparation of the chitosan microsphere containing cosmetic effective ingredient or sunscreening material comprises of: adding chitosan 20g of which de-acetylation degree is 80% in 2% acetic acid solution 980g and dissolving; adding the solution of green tea flavonoid, (-)-epigallocatechingalate(EGCG) 2g, glucosylceramide 1g, and distilled water 10g to the chitosan solution; dissolving sorbitan triolate 5g in cyclohexane 600g, adding to the chitosan solution, and emulsifying for 3minutes, at 35deg.C, 7000rpm to get even w/o emulsion; cooling till room temperature, adding the emulsion to 2% sodium hydroxide 2L slowly, shaking for 30minutes at 800rpm, and adding 0.5% hyaluronate 200g by drop to shape chitosan microsphere containing effective ingredient; filtering using 200mesh filter cloth, adding distilled water to wash many times, adding 95% ethanol, methanol, ethylether in order to get the chitosan microsphere 18g.

COPYRIGHT 2000 KIPO

Legal Status

Date of request for an examination (19940820)
Notification date of refusal decision (00000000)
Final disposal of an application (registration)
Date of final disposal of an application (19980605)
Patent registration number (1001502710000)
Date of registration (19980612)
Number of opposition against the grant of a patent ()
Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
Number of trial against decision to refuse ()
Date of requesting trial against decision to refuse ()

공고특허특0150271

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)(51) Int. Cl. ⁶
A61K 7/42(11) 공고번호 특0150271
(24) 등록일자 1998년06월12일

(21) 출원번호	특1994-020602	(65) 공개번호	특1996-006910
(22) 출원일자	1994년08월20일	(43) 공개일자	1996년03월22일
(73) 특허권자	주식회사태평양 한동근 서울시 용산구 한강로 2가 181		
(72) 발명자	하병조 경기도 안산시 성포동 예술인아파트 10동 1308호 이윤식 경기도 안양시 동안구 권양동 현대아파트 10동 104호 이육식 경기도 안양시 만안구 석수2동 럭키아파트 8동 1002호 한상훈 경기도 용인군 기흥읍 구갈리 384-2 신영아파트 1동 505호		
(74) 대리인	윤동열		

심사관 · 심도인

(54) 화장료용 유용성분 또는 자외선 차단 물질이 함유된 키토산 마이크로 스피어 및 그를 함유하는 화장료 조성물

요약

본 발명은 특정 유효성분을 함유하는 키토산 마이크로 스피어 및 이를 함유하는 화장료 조성물을 제공하고, 본 발명의 키토산 마이크로 스피어는 세라미드, 펩티드 유도체, 플라보노이드 화합물 또는 동식을 추출물로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 화장료용 유용성분; 또는 산하티탄 또는 산화아연 등의 무기 분체와 신타데이트, 실리실레이트, 파바 또는 파바 에스테르 유도체 등의 유기 자외선 차단제로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 자외선 차단물질이 0.01~50중량%의 양으로 포함되어 있는 것을 특징으로 하며, 본 발명의 조성물은 상기한 키토산 마이크로 스피어를 조성물 총중량에 대하여 0.01~30중량%의 양으로 함유한다.

발명자

[발명의 명칭]

화장료용 유용성분 또는 자외선 차단 물질이 함유된 키토산 마이크로 스피어 및 그를 함유하는 화장료 조성물.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 화장료용 유용성분으로서 세라미드, 펩티드 유도체, 플라보노이드 유도체 또는 동식을 유도체, 또는 자외선 차단 물질이 캡슐화된 키토산 마이크로 스피어(microsphere) 및 그를 함유하는 화장료 조성물에 관한 것이다.

키토산은 천연원래의 아미노폴리사카라이드의 일종으로 게, 새우의 껍질과 오징어껍, 곰팡이, 버섯류 및 새끼 등 의 미생물의 세포벽에 함유되어 있는 키틴을 탈아세틸화하여 얻은 D-글루코사민(Glucosamin)의 호모폴리머(Homopolymer)이다. 생물체에서 이들의 주된 역할은 생체의 외골격을 형성하여 외부환경으로부터 생체를 보호하고 항상성을 유지하는 것이다. 식물의 구성성분인 셀룰로오스에 비해 그다지 많은 연구가 진행 되지는 않았으나 최근에는 폐기를 처리문제와 자원재활용 측면에서 점차 많은 연구가 진행되고 있다.

키토산은 생체 적합성이 우수하여 천연계에 널리 존재하고 풍부한 자원량을 가지고 있는 키틴으로부터 쉽게 얻을 수 있어, 이를 혈액 투석막, 항열전성 재료, 수술용 봉합사 및 인공 피부 등의 의료용 재료로서 이용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한 키토산은 셀룰로오즈와는 달리 아미노기를 가지고 있으므로 이를 이용하여 여러 가지

유도체들을 합성하여 산업적으로 이용하고자 연구되고 있다.

또한 최근에는 종양억제효과, 항암작용에 대한 연구결과도 발표되고 있고, 미합중국 특허 제3,632,754호에는 키토산이 상처치유제로서의 작용을 나타내는 것이 보고되어 있다. 키토산은 생체내 효소에 의해 서서히 가수분해되며, 특히 피부의 상처부위에 풍부하게 존재하는 효소인 라이소짐(Lysozyme)에 의해서 쉽게 분해됨을 일으킨다. 가수분해 생성물인 올리고머(Oligomer), 이합체(Dimer)등으로 분해되면서 오랜기간동안 지속적으로 상처 치료 촉진효과를 나타낸다.

한편, 최근 용도개발에 관해 연구되고 있는 키토산 마이크로스피어에 대한 몇가지 예에 대해 간단히 살펴보면, 우선 키토산 마이크로스피어는 대부분 키토산과 글루타라알데하이드의 가교반응에 의해 제조되며 이들은 대식세포(macrophage) 활성화능이 있는데, 이렇게 제조된 마이크로스피어는 키토산 자체와 활성능에 있어서 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다

본 발명자들은 키토산 마이크로스피어의 개선된 제조방법을 확립한 바 있고(한국특허출원 제94-8822), 계속하여 현재 화장품 분야에서 생체 활성물질로서 각광받고 있는 세라미드, 펩티드 유도체 등이 대부분 화장품 베이스에서 쉽게 결정이 석출되거나 분해 또는 변성되는 문제점을 해결하기 위하여 여러 가지 방법을 연구하던 중 키토산 마이크로스피어에 이들 유용성분을 포접하는 경우 종래 발견되던 문제점이 해결됨과 동시에 화장품 원료로서의 효능, 효과가 상술적으로 증가한다는 사실을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

더욱이 본 발명자들은 키토산 마이크로스피어를 사용하면 태양광을 차단하거나 분산시키는 불투명한 물질로서 기계적인 광학적합을 하여 보호작용을 나타내는 물리적인 자외선 차단 물질과 태양광으로부터 유해한 자외선을 흡수하여 특정 범위의 흡수 스펙트럼에서만 선택적 보호작용을 나타내는 화학적 자외선 차단 물질을 동시에 포접시킬 수 있다는 것도 발견하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 세라미드, 펩티드 유도체, 플라보노이드 화합물 또는 동식을 추출물로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 화장료용 유용성분; 또는 산화티탄 또는 산화아연 등의 무기 분체와 스티타메이트, 알리실레이트, 파바 또는 파바 에스테르 유도체 등의 유기 자외선 차단제로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 자외선 차단물질을 함유함을 특징으로 하는 키토산 마이크로스피어를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 상기한 키토산 마이크로스피어를 함유하는 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적 및 작용은 하기 발명의 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백하게 드러날 것이다.

화장품으로 사용할 수 있는 물질은 외관, 사용감, 안전성, 안정성 및 효능, 효과, 사용성 등의 기능성을 만족시켜야 하였다. 세라미드, 펩티드 유도체, 천연동식물 추출물등의 생리활성 분질들은 외관, 사용감, 기능 안전성 등은 비교적 양호하나 화장료 특히 액상오일된 제품에서는 경시변화에 따라 침전이 발생하거나 변질되는 등의 문제가 있었다. 한편, 키토산은 피부에 대해 피막형성능이 우수하며 적은 양으로도 적정 수분을 유지시켜주는 성질이 우수하다. 또한 생체 적합성이 우수하여 피부나 모발과의 친화성이 우수하며 매우 자연스럽고 부드러운 피막을 형성하는 성질이 있어 그 자체로서 화장품 원료로 사용되어 왔다.

본 발명자의 연구에 의하면 키토산은 아미노기를 갖는 고분자 전해질인면서 액정(Liquid crystal)을 형성하는 성질이 있으며, 세라미드 역시 액정형성을 통해 피부의 결합조직을 강화해 주고 피부에 적절한 수분을 유지하게 하는 기능을 부여해 주는 것으로 알려져 있다. 펩티드 화합물은 글리신 히스티딘-라이신의 트리펩티드 유도체가 삼피페소프팅 인자로 유효하다는 것이 알려져 있어 이들은 피부의 상처치유 등을 촉진시킨다. 따라서 이들 유용성분을 키토산으로 마이크로스피어화 하면 피부의 염증 부위에서 상처를 신속히 치유하며 동시에 세포의 결합조직을 강화하고 피부에 적절한 수분을 유지해 줄 수 있을 뿐만 아니라 사용되는 물질의 활성을 오랫동안 유지시켜 이들의 효과를 높여 줄 수 있다.

특히, 플라보노이드를 함유하는 생약, 화분 그리고 플라보노이드, 플라센타 등 일부 천연 동식물 추출물 등은 각각 그기능에 따라 피부세포의 성장을 촉진시키거나, 항산화작용을 하거나, 미백효과 등을 줄 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 플라보노이드를 함유하는 생약들은 옛부터 각종 질병을 치료하는데 사용되어 왔으며 특히 비타민 C와 유사하지만 모세혈관을 회복시키는 작용을 갖고 있음이 알려져 있다. 플라보노이드의 식물에서의 기능에 대하여 현재 고려되고 있는 것으로는 자외선에 대한 필터작용과 생체에 유해한 활성산소나 각종 라디칼을 제거함에 의한 광산화작용이 보고되고 있다. 최근 플라보노이드 성분은 동물의 생체세포에 있어서 노화의 원인이 되는 산화적지질의 생성을 억제하는 작용이 있음이 밝혀졌다.

종래 이들의 화장료에의 배합은 그 사용함에 제한이 있었다. 즉, 세라미드 캡티드 유도체 등은 침전 등의 문제를 유발하며, 플라보노이드 특유한 특이 효과는 (-)-에피갈로카테킨갈레이트, (-)-에피갈로카테킨, (-)-에피카테킨 등은 가수분해 및 광분해가 쉽게 일어나는 등의 문제가 있었다.

그러나 본 발명자는 이와같은 문제점을 키토산 마이크로스피어를 사용함으로써 해결할 수 있었고 동시에 화장품적 효과, 즉 화장료 등의 제형에서의 안정성이 우수하며 사용자 종래의 폴라겐 마이크로스피어 등에서 볼 수 있는 찌꺼기가 남지 않고 피부에 고루 퍼지며 얇은 보습 피막을 형성시켜 주는 장점이 있으며 피부염증 치료효과등을 상승적으로 증가시킨다는 사실을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

한편 종래 많은 종류의 마이크로스피어가 개발되어 화장품, 즉 피부 화장품, 메이크업 화장품, 두발 화장품 분야에서 사용되고 있으며, 화장품에 양이 온성 수지로 된 마이크로스피어를 첨가해서 사용했을 때 음이온성의 성질을 갖는 피부나 모발 표면에 대해 흡착성이 좋고 장시간 지속성을 유지시켜 주며 또한 특히 두발 화장품에서 모발의 정전기 발생을 억제해 주는 효과 등의 특성을 갖는다는 사실이 알려져 있다[Textile Research Journal, No. 9, 616~620(1977)]. 또한 종래 자외선 흡수제에 양이온성 기를 도입하여 모발이나 피부에 대한 지속성을 향상시킬 수 있다는 사실은 알려져 있지만 [Cosmetics Toiletries, Vol. 102, 71~80(1987)], 본 발명에서와 같이 양이온성 고분자인 키토산을 이용해 물리적 타입의 자외선 차단제와 화학적 타입의 자외선 흡수제를 단독 또는 혼용하여 마이크로스피어화한 예는 아직없다. 본 발명의 자외선 차단 물질이 함유된 키토산 마이크로스피어는 피부에 흡수가 되지 않아 부작용이 적다.

본 발명의 목적을 위해 사용되는 자외선 차단제는 화장품 분야에 통상 사용되는 것이면 제한 없이 사용할 수 있고, 이들은 당 분야에서 잘 알려진 기술을 이용하여 마이크로스피어로 할 수 있다. 물리적 타입의 산화티탄, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 옥사이드, 산화아연, 카올린 등의 무기 분체는 화장품 분야에서 통상 사용되는 분산 기술에 의해 첨가될 수 있고, 화학적 타입의 자외선 차단물질, 예를 들면 디옥시벤존, 로우손과 디히드록시벤조산과 혼합물, 메틸안트라닐레이트, 벤조피렌-4, 옥실살리실레이트, 트리에탄올아민살리실레이트, 시녹세이트, 옥시벤존, 옥토크릴렌, 디카로닐트리올레일, 파라디메틸안시향산아닐, 디에탄올아민파라에톡시신나메이트, 파라미노안시향산, 글리세릴 파마, 에틸디히드록시프로필 파마, 옥틸디메틸 파마, 2-페닐벤조일디아졸-5-실론산, 호로실라이트, 드로메트리올, 부틸메톡시디벤조일메탄, 옥틸트리아존, 3-(4-메틸벤질리덴)카바 및 그 유도체들은 유화 분야에서 공지된 기술을 이용하여 첨가한 후 마이크로스피어화할 수 있다.

본 발명의 마이크로스피어에 포함되는 유효성분은 화장품 분야에 널리 사용되는 세라미드 또는 그의 유도체, 캡티드 유도체, 플라보노이드 화합물 또는 동식물 추출물 등인데, 이들의 종류 및 양에는 특별한 제한이 없고, 통상 화장품 분야의 전문가라면 그의 종류와 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

그러나 본 발명의 키토산 마이크로스피어에 포함되는 유효성분 또는 자외선 차단물질의 양은 비례적으로는 0.01~50중량%이다.

본 발명의 키토산 마이크로스피어는 화장료 조성을 총중량을 기준으로 하여 0.01~30중량%의 양으로 함유될 수 있다. 본 발명의 키토산 마이크로스피어를 함유하는 화장료 조성물은 모발 화장료, 기호 화장료, 메이크업 화장료의 각종 제형을 가질 수 있으며, 이들 화장료 조성물의 제형 및 사용 목적에 따라 첨가되는 마이크로스피어의 양을 적의 조정할 수 있다.

본 발명에 따른 키토산 마이크로스피어는 화장수를 비롯하여 크림, 에센스 등의 대부분의 피부화장료와 샴푸, 린스, 헤어트리트먼트, 헤어젤, 헤어포마드 등에 배합하여 사용할 수 있다.

본 발명의 키토산 마이크로스피어를 함유한 조성물은 우수한 피부보습력이 있으며 피부의 수분증발을 적절히 조절하여 생체의 항상성 유지에 도움을 주었다. 종래 피부에 보습력을 주기 위해 사용되어 온 보습제로는 주로 화학적 방법에서 얻어진 글리세린, 프로판디올, 글리세린 등이 있다. 이외에도 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 등과 같은 글리콜류 및 그 에테르 또는 솔비톨 용액이 사용되기도 하였다. 그리고 이러한 보습제 외에 고분자 물질로서 히알루론산 및 아미노산 등을 함유한 천연 보습인자 등이 널리 사용되고 있다. 그러나 이들은 지속적으로 일정 한 수분을 공급해 주는 능력이 다소 부족하고 일시적으로 충분한 수분을 공급해 줄 뿐이어서 피부에 묻기와 탄력을 줄 때부터 이, 이들은 생리활성들이 있으며 특히 적으며 단순히 보습효과만 가진 편이다. 그러나 본 발명의 조성물은 생체유용성분을 사용하여 생리활성이 있으면서 동시에 보습효과를 나타내는 특성이 있다.

또한 키토산은 전기적으로 양이온성을 띠고 있으므로 통상의 조건에서 음이온성을 띠는 피부 및 모발에 대한 정전기적 상호작용에 의한 컨디셔닝효과와 대전방지 효과가 우수한 장점이 있다. 이외에도 키토산은 아미노폴리사카라이드의 일종으로 손실된 피부 및 모발을 회복시켜 주는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 본 발명자는 키토산을 마이크로스피어화하여 내부에 생체유용 성분인 세라미드, 캡티드 유도체, 식물 추출물인 플라보노이드를 함유시

킨 겔과 피부와 모발의 상태가 상승적으로 향상된다는 사실을 확인하였다.

본 발명의 키토산 마이크로스피어의 제조방법을 상술하면 다음과 같다.

달 아세틸화도가 50 내지 100%인 키토산을 1내지 10중량%의 유기산 혹은 유기산의 수용액에 1내지 5중량%의 농도로 용해하고 유증수 유화제, 소수성 용제 혹은 오일, 0내지 10중량%의 알콜류를 포함한 용액에 첨가해 유증수형 콜로이드 전복액을 만든다. 이때 키토산을 용해시킬 수 있는 용매로서 유기산으로는 아세트산, 젯산, 구연산, 주석산, 사과산, 개미산 등이 좋고, 무기산으로는 염산, 황산 등이 사용될 수 있다. 바람직한 용매는 아세트산이며, 이들은 단독 혹은 적당한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.

유화제로는 비이온 HLB 값이 1내지 8점도의 것을 사용할 수 있고, 예를 들면 지방산 모노/디 글리세리드, 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 트리아레이트, 솔비탄 모노올레이트, 솔비탄 지방산 에스테르, 솔비탄 세스퀘올레이트, 폴리옥시에틸렌(5) 카세트 오일, 폴리옥시에틸렌(4) 노닐페닐 에테르 등을 사용할 수가 있다. 이들은 단독 혹은 적당한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다. 사용되는 유화제의 양은 에멀전 총중량에 대하여 0.1내지 10중량부이다.

오일로는 리퀴드 파라핀등의 탄화수소 화합물; 이소프로필 미리스테이트 같은 에스테르 형태의 오일류; 또는 이소세틸알콜 등의 분지형 고급 지방 알콜을 사용할 수 있다.

소수성 용매로는 클로로젠, 벤젠과 같은 방향족 화합물; 헵탄, 헥산, 시클로헥산 등과 같은 탄화수소화합물; 에틸아세테트와 같은 저분자 에스테르화합물; 및 석유 에테르, 메틸셀룰로사이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 등을 사용할 수 있다.

반면 유화는 아지믹서(Ag-mixer), 호모믹서(Homo-mixer), 초음파 장치(Ultrasonicator) 혹은 콜로이드 밀(Colloid mill)을 사용하는 기계적 방법에 의해 행할 수 있다. 원하는 크기, 예를 들면 200~400메쉬 크기의 마이크로스피어를 얻기 위한 유화 시간은 사용되는 유화 장치를 비롯한 여러 조건에 따라 상이하기는 하지만, 예를 들면 초음파 장치를 사용하는 경우 1~60시간의 범위내에 있다.

상기와 같이 하여 얻은 키토산-함유 유제를 처리하여 키토산 마이크로스피어를 얻기위해 사용되는 가교-형성 시약으로는 에피클로하이드린; 무수 아세트산 혹은 디-*t*-부틸-다카르보네이트 같은 대칭 산 무수물; 임피니아수, 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리; 혹은 아미노기가 보호된 대칭 무수 아미노산(symmetric anhydride aminic acid)등을 예시할 수 있다.

이중 아미노기가 보호된 대칭 무수 아미노산은 아미노기가 보호된 아미노산 2당량과 커플링 시약1당량을 반응시켜 제조할 수 있다. 아미노기의 보호기는 펩티드화합의 분야에서 일반적으로 사용되는 것들 중 벤질옥시카르보닐기, 9-플루오렌메틸옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐기, 글루타라일데히드, 에피클로하이드린, 테레프탈로일 클로라이드, 테레프탈로일 숙신아미드, 테레프탈로일 비스- α -클로로락탐 등 고분자의 가교반응에 사용되는 것이면 대부분 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적을 위해 특히 적합한 것을 테레프탈로일 클로라이드 또는 에피클로하이드린이다.

상기와 같은 방법을 채택하여 본 발명의 마이크로스피어를 제조하는 것이 바람직하지만, 이외에도 후술하는 화학적 방법 또는 물리화학적 방법을 채택할 수 있다.

화학적 방법으로는 산 무수물 *t*-부틸옥시카르보닐산 무수물, *t*-부틸옥시카르보닐에 치환된 아미노산의 무수물, 벤질옥시카르보닐 클로라이드, 아실클로라이드, 벤질클로라이드 등을 처리하는 방법이 있다. 물리화학적 방법으로 용액의 액성을 변화시키는 법, 카르복시메틸키틴염, 카르복시메틸셀룰로오스염, 히아루론산염, 알긴산염, 젤라틴을 첨가시키는 방법이 있다. 본 발명의 마이크로스피어를 제조하는데 사용될 수 있는 카르복시메틸키틴염, 히아루론산염, 알긴산염은 분자량이 100,000내지 2,000,000이던 순분하다. 젤라틴은 20,000 내지 200,000점도의 분자량이 갖는 것이 적당하며, 특히 젤라틴은 40℃이하에서는 응고하기 쉬우므로 본 발명의 목적을 수행하기 위해서는 40내지 60℃로 유지하고 키토산 용액에 서서히 첨가한 후 냉각하면 된다.

본 발명에서 각종 유효 성분을 조판하기 위한 마이크로스피어를 형성하는 데 사용되는 키토산은 키틴을 할아세틸화한 것으로서, 키틴의 할아세틸화를 통해 키토산을 제조하는 기술은 이미 공지된 것이며, 일반적으로 키틴은 다음과 같은 방법에 의해 만들어진다. 키틴의 친로로 많이 사용하고 있는 갑각류의 갑질중의 키틴은 칼슘 카보네이트를 수성분으로 하는 무기질, 단백질 및 색소를 함유하는 지질 등과 공존하고 있다. 갑질중의 키틴을 분리하기 위해서는 각각의 공존물질들 끓은 염산, 묽은 수산화나트륨 및 유기용제로 처리하여 순차적으로 무기질, 단백질,

색소 및 지질을 제거해 나가는 것이 보통이다. 즉, 건조한 갈락류 껍질 약220중량부를 실온에서 2노르말 염산 2리터에 5시간 가량 침전시킨 후 세, 건조, 마쇄하고 다시 냉염산 500밀리리터에 48시간 처리하여 무기염을 제거하고 침전물을 모아 수세하였다. 이어서 1노르말 수산화나트륨 500밀리리터로 100℃에서 12시간 동안 가열하는 조작을 4회 반복하여 단백질을 제거하고 마지락으로 물, 에탄올, 에테르로 순차적으로 세정한 후 진공 건조하였다. 갈락류 껍질에서 키틴을 분리하는 방법, 탈 단백질을 위해 탄산나트륨으로 처리하는 방법과 실온에서 10% 수산화나트륨 용액에 3일간 침적하는 방법, 그리고 유기용제 대신에 90% 메탄올로 실온에서 18시간 침질하는 방법 등이 있다.

한편 생물학적인 키틴의 제조법으로서 고농도 알칼리를 이용한 키토산 제조시 탈아세틸화와 동시에 진행되는 주 사슬의 해중합을 피하기 위해 한가지 해결책으로 키틴디아세틸라제 혹은 이 효소를 생산하는 미생물을 이용하는 방법이 있다. 이들 방법은 처리시간, 처리온도 등 조건에 따라 단순히 비교할 수는 없지만 전체적으로 공존 단백질의 완전한 제거는 단백질 분해 효소 처리함으로써 곤란하고 단백질 제거율은 원료 껍질의 종류와 단백질 분해효소의 종류 및 조합에 따라 크게 다르다는 것이 공통점이다.

한편, 화학적 방법에 의한 키토산의 제법으로 통상 정제 키틴을 원료로 해서 30%내지 60%의 진한 알칼리 용액에서 가열하는 방법이 있다. 이외에 180℃의 용융 수산화칼륨중에서 30분 처리해서 탈아세틸화도 95%의 키토산을 얻는 방법과 수산화칼륨 50g, 에탄올 25g, 에틸렌 클리콜 25g의 혼합물중에서 탈아세틸화하는 방법도 있다.

한편 키토산의 제조를 위한 탈아세틸화는 껍질의 두께나 크기에 따라 수산화나트륨 용액의 침투정도가 다르기 때문에 원료의 입도분포가 클수록 제품의 분자량 분포도 크다. 따라서 원료 마쇄시 가능한 입도의 분포를 일정한 게 하는 것이 좋다. 반응에 이용하는 50% 수산화 나트륨의 양은 키틴이 충분히 잠기도록 할 필요가 있고 키틴의 약20% 정도이던 충분하다. 이렇게 해서 얻은 키토산은 건조상태에서 잘게 분쇄하는 것이 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해 사용되는 키토산은 그 제조방법에 구애를 받지 않으나, 용매에 대한 확산속도의 향상을 위해 100배 수 이상의 입도를 갖는 것이 좋다.

이하 각종 예를 통해 본 발명을 구체적으로 설명하였다.

[실시예 1]

탈아세틸화도가 80%인 키토산 20그램을 2% 초산용액 980그램에 가하여 용해하였다. 녹차 플라보노이드인 (-)-에피갈로카테킨갈레이트(EGCG) 2그램, 글루코실세라미드 1그램을 정제수 10그램에 녹이고 이를 키토산 용액에 교반하면서 가하였다. 시클로헥산 600그램에 솔비탄 트라이올레이트(상품명: Arlacel 85, 메이커: IC) 약 5그램을 용해한 후 이를 키토산 용액에 교반하면서 가하고 35℃, 7000rpm에서 3분간 유회하여 균일한 유중수 에멀전용액을 얻었다. 실온으로 냉각하고 예미전 용액을 2% 수산화나트륨 2리터에 서서히 가한 후 800rpm에서 30분간 교반한 후 다시 0.5% 하이드록시메틸 셀룰로스를 서서히 첨가하여 유용성분이 함유된 키토산 마이크로소피어를 형성하였다. 200메쉬 여과포를 사용하여 여과하고 정제수를 가해 수회 세척하고 이어 95% 에탄올, 메탄올 에틸에테르를 차례로 가해 키토산 마이크로소피어 약 18그램을 얻었다.

[실시예 2]

탈아세틸화도가 65%인 키토산 25그램을 2% 중량부 초산 1리터에 서서히 첨가하고 교반하여 완전히 용해시키고 기포를 제거한 다음 원심분리하여 소량의 불용분을 제거하였다. 글루코실세라미드, N- 팔미토일-글리신-히스티딘-리신(상품명, 바이오캡티드 CL, 메이커: 프랑스 세드미앙) 각각 1그램을 10밀리리터의 정제수에 고루 분산 용해한 후 이를 키토산 용액에 가하였다. 에탄올 400그램에 솔비탄모노올레이트(상품명: Arlacel 80, 메이커: IC) 50그램을 녹이고 여기에 톨루엔 70그램을 가한 다음 균일하게 녹였다. 유기용제 수층에 서서히 교반과 함께 첨가해 주면서 혼합하여 균일한 현탁액 콜로이드 용액을 만들었다. 10리터의 톨루엔에 솔비탄모노올레이트 100그램 중량부와 무수 아세트산 1리터를 가한 후 진술의 키토산 함유 현탁액 콜로이드용액을 서서히 첨가한 후 유중수 에멀전을 만들고 40℃항온조에서 48시간 동안 교반해 주었다. 상등액을 제거하고 여탄올/메탄올(약 7:3 V/V) 약8리터를 첨가한 후 약1시간동안 교반하고 원심여과하여 구멍의 마이크로소피어를 얻었다. 다시 이를 과량의 에탄올, 아세톤에 분산시키고 여과하여 미반응물을 제거하고, 최종적으로 에테르로 세척 후 30℃에서 감압건조하여 키토산 마이크로소피어 약 20그램을 얻었다.

[실시예 3]

탈아세틸화도가 90%인 키토산 10그램을 정제수 100그램에 분산시키고 50℃ 항온수조에 넣고 교반하면서 10% 초산을 가해 pH를 5.5가 되도록 한 후 완전히 녹이고 진공으로 기포를 제거하였다. 글루코실세라미드 0.5그램을 정제수 20그램에 용해한 후 키토산 용액에 가하였다. 여기에 디글로로메탄 14그램, 에틸알콜 80그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 7그램을 녹인 용액을 서서히 가해 결상의 콜로이드 현탁액을 만들고 여기에 벤질옥사카르보닐 글리신 대칭산 무수물 20그램, 디글로로메탄 800그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 12그램이 함유된 균일용액을 초음파

발생기에 달고 초음파를 연속적으로 가해주면서 겔상의 콜로이드 현탁액을 약 30분간 서서히 적가하여 유중수 에멀전을 만들었다. 에멀전 용액의 온도가 40℃를 초과하지 않도록 조절하면서 3시간 동안 초음파를 가해 주었다. 반응을 중지하고 상등액을 제거하고, 다시 광량의 디클로로메탄, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 에테르 순으로 잘 세척한 후 진공건조하여 글리신이 겔화된 키토산 마이크로스피어 약 11.5그램을 얻었다.

[실시예 4]

탈아세틸화도 95%인 키토산 1.6그램, (-)-에피갈로카테킨갈레이트 0.5그램을 글루코실세라미드 0.5그램, 판테놀 0.3그램을 5% 초산 100그램에 녹이고 폴리옥시에틸렌(5) 피파자유(상품명: TRYLOX CO-5, 메이커: EMERY)2그램, 솔비탄 모노올레이트 2그램, 메탄올 30그램, 이소프로필 미리스테이트 65그램이 균일하게 용해 함유된 용액에 서서히 첨가하여 콜로이드상의 백색을 만들었다. 1분간 호모믹싱(Homo-mixing)하여 키토산이 균일한 상태가 되게하고 다시 아지믹싱(Agi-mixing)해주면서 우수아세트산 50그램과 이소프로필 미리스테이트 500그램, 폴리옥시에틸렌(5) 피파자유 5그램, 솔비탄 모노올레이트 3그램이 용해된 용액을 균일하게 1200rpm에서 아지믹싱을 해주면서 전술의 현탁상 액체를 약20분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 72시간동안 교반후 상등액을 제거하고 에탄올/1N-수산화나트륨(6:4, V/V)약 1리터를 가했다. 약 30분간 교반한 후 원심 여과하고, 정제수, 95% 에탄올, 아세톤, 에테르로 세척하였다. 황색 색소(0.25%) 약 100밀리리터에 가해 약 10분간 교반 후 여과하여 황색으로 착색된 마이크로스피어를 얻었다. 원심여과 후 생성물을 95%에탄올, 메탄올, 아세톤, 에테르 순으로 세척하고 진공건조하여 200 내지 400 배수의 입자크기의 황색 키토산 마이크로스피어 약 1.4그램을 얻었다.

[실시예 5]

6g의 탈아세틸화도 75%인 키토산을 2% 초산용액 200밀리리터에 넣은 후 40℃에서 용해하여 점성의 무색 투명한 용액을 얻었다. N-파마로일-글리신-히스티딘-리신(상품명: 바이오멜리트 CL, 메이커: 프랑크 세드나)1그램을 균일하게 가하여 점성의 키토산 용액에 분산한 다음 이소프로필 알콜 40그램, 솔비탄 트리아올레이트 5그램, 메틸렌클로라이드 8그램을 균일하게 용해한 용액을 교반해 주면서 안의 키토산 용액을 서서히 가해 콜로이드상의 현탁용액을 제조하였다. 이것을 2당량의 벤질옥시카르보닐페닐알라닌과 1당량의 디스클로록실카르보나이드로부터 제조된 대형 투수페닐알라닌 10그램, 메틸렌클로라이드 500밀리리터, 솔비탄 트리아올레이트 8그램이 균일하게 용해된 용액내로 교반해 주면서 서서히 적가하였다. 초음파 발생기에 넣고 연속적으로 초음파를 가해 유중수 에멀전을 만들고 30℃에서 2일간 계속 반응을 진행시켰다. 반응 후 여과포를 이용하여 상등액을 제거하고 메탄올, 아세톤, 에테르 순으로 세척하고 진공건조하여 백색으로 착색된 마이크로스피어 약 6.5그램을 얻었다.

[실시예 6]

탈아세틸화도 100%인 키토산 6그램을 37℃ 항온조에서 0.5% 초산을 가해 균일하게 용해한 후 1% 키토산 용액이 되도록 하였다. 여기에(-)-에피갈로카테킨갈레이트, N-파마로일-글리신-히스티딘-리신 각각 1그램을 가한 다음, 실온에서 무수 이소프로필알콜 40그램, 폴리옥시에틸렌(4) 노닐페닐에테르(상품명: TERGITOL NP-4, 메이커: 미국 유니온 카바이트)4그램, 지방산 모노/디 글리세리드(상품명: ATMER 121, 메이커: IC)1그램, 에틸렌클로라이드 8그램을 균일하게 용해한 용액을 교반해 주면서 키토산 용액을 서서히 가해 콜로이드상의 현탁용액을 제조하였다. 2당량의 벤질옥시카르보닐페닐알라닌과 1당량의 디스클로록실카르보나이드로부터 제조된 대형 투수페닐알라닌 12그램, 메틸렌클로라이드 500밀리리터, 폴리옥시에틸렌(6) 노닐페닐에테르 8그램이 균일하게 용해된 용액내로 교반해 주면서 서서히 적가하였다. 30℃에서 8시간 동안 초음파를 가해 유중수 에멀전 상태에서 반응시키고, 원심분리하여 상등액은 가늘어 따르기로 제거하고 에탄올/중유수(1:1)로 여액을 액성이 될 때까지 세척하였다. 다시 중유수로 잘 세척하여 얻은 황색의 키토산 마이크로스피어를 얻었다.

[실시예 7]

실시예1에서 제조한 키토산 함유 현탁상 콜로이드 용액 약 90그램을 시클로헥산 600그램, 폴리옥시에틸렌(6) 노닐페닐에테르 3그램, 솔비탄 모노올레이트 6그램, 솔비탄 지방산스테레이트(상품명: ATPET 200, 메이커: IC)1그램을 녹인 용액에 교반하에서 시서히 적가한 후 유중수 에멀전상의 용액을 제조하였다. 여기에 아세트산 40그램을 첨가하고 36시간 동안 35℃에서 교반하였다. 이하 실시예1과 동일한 방법으로 진행하여 마이크로스피어 약 2.0그램을 얻었다.

[실시예 8]

실시예2에서 제조한 키토산 용액100그램을 리퀴드 파라핀 6그램, 벤젠 30그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 3그램(상품명: ARLACEL 83, 메이커: IC)이 용해된 용액에 교반해 주면서 첨가하여 백색의 콜로이드상 액체를 만들었다. 무수 아세트산 20그램, 벤젠 800밀리리터, 솔비탄 세스퀴올레이트 8그램을 녹인 용액에 서서히 적가하고, 17시간 동안 교반 후 세척하여 구형의 마이크로스피어 약 4.2그램을 얻었다.

[실시예 9]

실시에 3에서 제조한 키토산용액 50그램을 숯비탄 세스퀴올레이트 1.5그램, 글리세롤 카프릭/카프릴릭산 에스테르(상품명: ARLACEL 83, 메이커: Goldschmidt Chemical Co.) 1그램, n-헥산 25그램, 에탄올 30그램이 용해된 용액에 가하고 5분간 초음파를 가하여 균일한 콜로이드상 현탁용액을 제조하였다. 400밀리리터의 메탄올에 숯비탄 세스퀴올레이트 2그램, 글리세롤 카프릭/카프릴릭산 에스테르 1그램이 용해된 용액을 균일하게 교반하여, 여기에 전술의 현탁상 콜로이드 용액을 약 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 후 1시간 동안 3000rpm에서 저속 교반하고, 암모니아수 40그램을 천천히 첨가하였다. 3시간 동안 교반을 계속 진행시킨 후 정제수로 여액의 액성이 중성이 될 때까지 세척하고 50% 에탄올, 에탄올, 메탄올의 순으로 세척하였다. 진공건조하여 키토산 마이크로스피어 약 0.45그램을 얻었다.

[실시에 10]

실시에 2에서 벤질옥시카르보닐 글리신 대칭산 무수물 20그램 대신 다이소프토피 카르보이이미드 1달랑과 9-프록사닐메톡시카르보닐 글리신 2달랑을 사용하여 대칭산 무수물 25그램을 제조하여 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실험하여 키토산 마이크로스피어 약 12그램을 얻었다.

[실시에 11]

실시에 1에서 제조한 키토산 함유 현탁상 콜로이드 용액 약 90그램을 n-헥산 600그램, 폴리옥시에틸렌(6) 노닐페닐에틸 3그램, 숯비탄 지방산 에스테르 1그램이 용해된 용액에 교반과 함께 서서히 첨가하여 고루 분산한 다음 여기에 25% 글루타르알데히드 3그램을 서서히 첨가한 후 약 30분간 교반하고, n-헥산 600그램을 가하고 약 3000rpm 으로 교반 후 여과한 다음 에탄올, 메탄올, 정제수로 잘 세척하여 본 발명의 키토산 마이크로스피어를 얻었다.

[실시에 12]

실시에 2에서 제조한 키토산 용액 100그램을 리퀴드파라핀 6그램, 벤젠 30그램, 숯비탄세스퀴올레이트 3그램이 용해된 용액에 교반해 주면서 첨가한 후 테레프탈로일 클로라이드 20그램, 벤젠 800밀리터, 숯비탄 세스퀴올레이트 6그램이 용해된 용액에 서서히 첨가하고 약 20시간 동안 교반 후 세척 건조하여 키토산 마이크로스피어 약 4.3그램을 얻었다.

[실시에 13]

실시에 3에서 글루코실세라미드 0.5그램 대신 (-)-에피갈로카테킨 1.2그램을 사용하는 방법을 제외하고는 동일하게 수행하여 (-)-에피갈로카테킨이 함유된 키토산 마이크로스피어 약 11.8그램을 얻었다.

[실시에 14]

실시에 4에서 (-)-에피갈로카테킨갈레이트 0.5그램 대신 (-)-에피갈로카테킨 1.2그램 및 이산화 티탄 1그램을 사용하는 방법을 제외하고는 동일하게 수행하여 (-)-에피갈로카테킨이 함유된 키토산 마이크로스피어 약 11.7그램을 얻었다.

[실시에 15]

탈아세틸화도가 80%인 키토산 20그램을 2% 초산용액 980그램에 가하여 용해하였다. 이산화티탄 2그램, 2-히드록시-4-메톡시벤조페논 1그램을 키토산 용액에 교반하면서 가하였다. 시클로헥산 600그램에 숯비탄 트리올레이트(상품명: Arlacel 85, 메이커: ICI) 약 5그램을 용해한 후 이를 키토산 용액에 교반하면서 가하고 35°C, 7000rpm에서 3분간 유화하여 균일한 유중수 에멀젼용액을 얻었다. 실온으로 냉각하고 에멀젼 용액을 2% 수산화 나트륨 2리터에 서서히 가한 후 800rpm에서 30분간 교반한 후 다시 0.5% 히아루론산염 약 200그램을 서서히 첨가하여 유중분포이 함유된 키토산 마이크로스피어를 형성하였다. 200mesh 여과포를 사용하여 여과하고 정제수를 가해 수회 세척하여 본 발명의 키토산 마이크로스피어 약 18.5그램을 얻었다.

[실시에 16]

25그램의 탈아세틸화도가 65%인 키토산 2% 중량부 초산 1리터에 서서히 첨가하고 교반하여 완전히 용해시키고 기포를 제거한 다음 원심분리하여 소량의 불용분을 제거하였다. 이산화티탄 1그램을 키토산 용액에 서서히 가하여 분산시킨다. 에탄올 400그램에 숯비탄노보올레이트(상품명: Arlacel 80, 메이커: ICI) 50그램을 녹이고 여기에 들루엔 70그램을 가한 다음 균일하게 녹였다. 유기층을 수층에 서서히 교반과 함께 첨가해 주면서 혼합하여 균일한 현탁상 콜로이드 용액을 만들었다. 10리터의 들루엔에 숯비탄노보올레이트 100그램 중량부 후 수층 아세트산 1리터를 가한 후 전술의 키토산 함유 현탁상 콜로이드용액을 서서히 첨가한 후 유중수 에멀젼을 만들고 40°C 광온도에서 8시간 동안 교반해 주었다. 상층액을 제거하고 에탄올/암모니아(7:3 V/V) 약 6리터를 첨가한 후 약 1시간 동안 교반하고 원심분리하여 구형의 마이크로스피어를 얻었다. 동결건조하여 키토산 마이크로스피어 약 20그램을 얻었다.

[실시예 17]

탈아세틸화도가 90%인 키토산 10그램을 정제수 100그램에 분산시키고 50℃ 항온수조에 넣고 교반하면서 10% 초산용액 가해 pH를 5.5가 되도록한 후 완전히 녹이고 진공으로 기포를 제거하였다. 이산화티탄 1그램, 2-히트록시-4-메톡시벤조산-5-실트릭에서 0.5그램을 키토산 용액에 가하였다. 여기에 디글로로메탄 14그램, 에틸알콜 80그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 7그램을 녹인 용액에 서서히 가해 겔상의 콜로이드 현탁액을 만들고 여기에 글루타르알데히드 2그램, 디글로로메탄 800그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 12그램이 함유된 균일용액을 조금씩 방출하여 넣고, 초음파를 연속적으로 가해주면서 겔상의 콜로이드 현탁액을 약 30분간 서서히 적가하여 유중수 에밀전을 만들었다. 에밀전 용액의 온도가 40℃를 초과하지 않도록 조절하면서 3시간 동안 초음파를 가해 주었다. 반응을 중지하고 상등액을 제거하고, 증류수로 잘 세척한 후 동결건조하여 본 발명의 키토산 마이크로스피어 약 11.5그램을 얻었다.

[실시예 18]

이산화티탄 0.5그램을 탈아세틸화도가 95%인 키토산 1.6그램이 함유된 5%초산 100그램에 분산시키고, 폴리옥시에틸렌 (5) 카스터 오일(상품명: TRYLOX CO-5, 메이커: EMERY)2그램, 솔비탄 모노올레이트 2그램, 메탄올 30그램, 이소프로필 메리시테이트 65그램이 균일하게 용해 함유된 용액에 서서히 첨가하여 콜로이드상의 백탁의 액체를 만들었다. 1분간 호모믹싱하여 키토산이 균일한 상태가 되게하고 다시 마지막실재주면서 무수아세트산 50그램과 이소프로필미리시테이트 500그램, 폴리옥시에틸렌 (5) 경화 카스터 오일 5그램, 솔비탄 모노올레이트 3그램이 용해된 용액을 균일하게 1200rpm에서 마지막실 해주면서 전술의 현탁상 액체를 약20분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 8시간동안 교반후 상등액을 제거하고 에탄올/1N-수산화나트륨(6:4, V/V)의 1리터를 가했다. 약 10분간 교반한 후 원심분리하고 성제수, 95% 에탄올, 아세톤, 에테르로 세척하였다. 황색 석소(0.25% 수용액) 약 100밀리리터에 가해 약 10분간 교반 후 여과하여 황색으로 착색된 마이크로스피어를 얻었다. 원심과 후 생성물을 95%에탄올, 메탄올, 아세톤, 에테르 순으로 세척하고 진공건조하여 200 내지 400 메쉬의 입자크기의 황색 키토산 마이크로스피어 약 1.4그램을 얻었다.

[실시예 19]

6g의 탈아세틸화도 75%인 키토산을 2% 초산용액 200밀리리터에 넣은 후 40℃에서 용해하여 점성의 무색 투명한 용액을 얻었다. 콜로이드를 사용하여 이산화티탄 1그램을 균일하게 점성의 키토산 용액에 분산한 다음 이소프로필 알콜 40그램, 솔비탄 모노올레이트 5그램, 메틸렌클로라이드 8그램을 균일하게 용해한 용액을 교반해 주면서 앞의 키토산 용액을 서서히 가해 콜로이드상의 현탁용액을 제조하였다. 이하 실시예 1의 글루타르알데히드 대신 테레프탈로일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 진행하여 본 발명의 키토산 마이크로스피어 약 6.5그램을 얻었다.

[실시예 20]

탈아세틸화도가 100%인 키토산 6그램을 37℃ 항온조에서 0.5% 초산을 가해 균일하게 용해한 후 1% 키토산 용액이 되도록 하였다. 여기에 이산화티탄, 글리세릴피라 각각 1그램을 가한 다음, 실온에서 무수이소프로필알콜 40그램, 폴리옥시에틸렌 (4) 노닐페닐에테르(상품명: TERGITOL NP-4, 메이커: Union Carbide corp)4그램, 지방산 모노노 글리세리드(상품명: ATMER 121, 메이커: ICI)1그램, 에틸렌클로라이드 8그램을 균일하게 용해한 용액을 교반해 주면서 키토산 용액을 서서히 가해 콜로이드상의 현탁용액을 제조하였다. 테레프탈로일 클로라이드 1그램, 메틸렌 클로라이드 500밀리리터, 폴리옥시에틸렌 (6) 노닐페닐에테르 8그램이 균일하게 용해된 용액내로 교반해 주면서 서서히 적가했다. 30℃에서 78시간 동안 초음파를 가해 유중수 에밀전 상태에서 반응시키고, 원심분리하여 상등액은 기울어 따르기로 제거하고 에탄올/증류수(1:1)로 여액을 역성기 중심이 될 때까지 세척하였다. 다시 증류수로 잘 세척하여 연한 황색의 키토산 마이크로스피어 약 5.8를 얻었다.

[실시예 21]

실시예 15에서 제조한 키토산 함유 현탁상 콜로이드 용액 약 90그램을 시클로헥산 600그램, 폴리옥시에틸렌 (6) 노닐페닐에테르 3그램, 솔비탄 모노올레이트 8그램, 솔비탄 지방산에스테르(상품명: ATPET 200, 메이커: ICI)1그램을 녹인 용액에 교반하면서 서서히 적가한 후 유중수 에밀전상의 용액을 제조하였다. 여기에 아세트산 40그램을 첨가하고 36시간 동안 35℃에서 교반하였다. 이하 실시예 15와 동일한 방법으로 진행하여 마이크로스피어 약 2.0그램을 얻었다.

[실시예 22]

실시예 16에서 제조한 키토산 용액 100그램을 리퀴드 파라핀 6그램, 벤젠 30그램, 솔비탄 세스퀴올레이트 3그램 (상품명: ARLACEL 83, 메이커: ICI)이 용해된 용액에 교반해 주면서 첨가하여 백탁의 콜로이드상 액체를 만들었다. 무수 아세트산 20그램, 벤젠 800밀리리터, 솔비탄 세스퀴올레이트 8그램을 녹인 용액에 서서히 적가하고, 17 시간 동안 교반 후 세척하여 구형의 마이크로스피어 약 4.2그램을 얻었다.

[실시예 23]

실시에 17에서 제조한 키토산용액 50그램을 슬비탄 세스퀴올레이트 1.5그램, 글리세롤 카프릭/카프릴릭산 에스테르(상품명 : ARLACEL 83, 메이커 : Goldschmidt Chemical Co.)1그램, n-펜탄 25그램, 메탄올 30그램이 용해된 용액에 가하고 5분간 초음파를 가하여 균일한 콜로이드상 현탁용액을 제조하였다. 400밀리리터의 펜틴에 슬비탄 세스퀴올레이트 2그램, 글리세롤 카프릭/카프릴릭산 에스테르 1그램이 용해된 용액을 균일하게 교반하여, 여기에 전술의 현탁상 콜로이드 용액을 약 30분에 걸쳐 서서히 적가하였다. 적가 완료후 1시간 동안 3000rpm에서 유지되도록 하고, 임포머아수 40그램을 천천히 적가하였다. 3시간 동안 교반을 계속 진행시킨 후 정제수로 여액의 액성이 중성이 될 때까지 세척하고 60% 에탄올, 메탄올, 메탄올의 순으로 세척하였다. 진공건조하여 키토산 마이크로스피어 약 0.45그램을 얻었다.

[실시예 24]

실시에 15에서 제조한 키토산 함유 현탁상 콜로이드 용액 약 90그램을 n-헥산 600그램, 플리옥시에칠렌(6) 노닐 페닐에테르 3그램, 슬비탄 지방산 에스테르 1그램이 용해된 용액에 교반과 함께 서서히 적가하여 고루 분산한 다음 여기에 25% 글루타르알데하이드 3그램을 서서히 적가한 후 약30분간 교반하고, n-헥산 600그램을 가하고 약 3000rpm 으로 교반 후 여과한 다음 에탄올, 메탄올, 정제수로 잘 세척하여 본 발명의 키토산 마이크로스피어 약 9.3그램을 얻었다.

[실시예 25]

실시에16에서 제조한 키토산 용액 100그램을 리퀴드파라핀 6그램, 벤젠 30그램, 솔메탄 세스퀴올레이트3그램이 용해된 용액에 교반해 주면서 첨가한 후 테레프탈로일 클로라이드 20그램, 벤젠 800밀리리터, 슬비탄 세스퀴올레이트 6그램이 용해된 용액에 서서히 적가하고 약 20시간 동안 교반 후 세척 건조하여 키토산 마이크로스피어 약 4.3그램을 얻었다.

본 발명의 구체적 화장료 저방에는 다음과 같다.

[화장료 예 1]

아후터세아브로선

번 호	원 료 명	합 량 (중량부)
1	스테아린산	15.0
2	수산화칼륨	0.5
3	수산화나트륨	0.18
4	세탄올	1.0
5	카르복시비닐폴리머	0.1
6	실시에 1의 키토산마이크로스피어	4.0
7	글리세린	5.0
8	향 료	적 량
9	방부제	적 량
10	색 소	적 량
11	정제수	to 100

제조방법 : 원료 1,4,5,7을 혼합하여 70~75℃까지 가열 교반하였다. 원료 2~3을 원료 10에 가한 후 70~75℃로 승온하여 녹인 후, 여기에 전술의 유상부를 가하여 예비유화를 행하고, 호모믹서로 균일하게 유화한 다음 원료 8~10을 가하고 냉각한 후 페들믹서로서 서서히 교반하면서 원료6을 가하였다.

[화장료 예 2]

유연화장수

번 호	원 료 명	함 량 (중량부)
1	글리세린	5.0
2	프로필렌글리콜	4.0
3	올레일알콜	0.1
4	실시에 2의 키토산마이크로스피어	0.5
5	폴리옥시에칠렌라우로일에틸	0.5
6	에탄올	10.0
7	향 료	적량
8	방부제	적량
9	색 소	적량
10	정제수	to 100

제조방법 : 원료 10에 원료 1~2를 가하여 실온에서 용해하였다. 원료 6에 원료 3~5, 7~9를 가해 녹이고 이것을 전술의 수상부에 가하였다.

[화장료 예 3]

삼푸

번 호	원 료 명	삼푸 A	삼푸 B
1	라우릴디에탄올아미드	5.0	5.0
2	폴리옥시에틸렌라우릴황산나트륨(30%)	30.0	30.0
3	라우릴황산나트륨(30%)	15.0	15.0
4	실시에 2의 키토산마이크로스피어	2.0	-
5	글루코실세라미드	-	0.1
6	N-팔미토일 글리신-히스티딘-리신	-	0.1
7	프로필렌글리콜	1.0	1.0
8	향 료	적량	적량
9	방부제	적량	적량
10	색 소	적량	적량
11	정제수	to 100	to 100

제조방법 : 원료 1~3을 혼합하고 가열 용해하였다. 45℃로 냉각하고 원료 4~11을 가하였다.

이하 시험예를 통하여 본 발명의 효과를 기술하였다.

[시험예 1]

루빈 다이 테스트(Rubine Dye Test)에 의한 서브스텐티비티(Substantivity)테스트[참조 : Richard J. Crawford and Clarence R. Rennins, J. soc. Cosmet. Chem., 31, 273~278, p273~278(September/October 1980)]

3%과산화수소로 30분동안 균일하게 탈색된 모발에 화장료 예3의 키토산 마이크로스피어를 함유한 샴푸 A(본 발명)와 대조용 샴푸 B를 모발의 무게비로 20배의 양을 4분동안 골고루 처리하고 난 후 모발의 무게에 대해 50배에 해당하는 중류수로 5회 세척하였다. 실험에 사용한 붉은 색상의 루빈 다이 염액은 물 1리터당 초산 1.25밀리리터와 3.4밀리몰의 루빈 다이(Rubine Dye, 분자량 : 1472)를 용해하여 만들었다. 1분동안 염료 용액에 처리하고 모발과 루빈 다이 염액과의 비율 1대 20으로 하였다. 염색된 모발을 무게비로 50배에 해당하는 중류수로 씻어내고 상온에서 건조한 후 염색된 색상의 강도를 색차계를 통하여 측정하였다. 색상의 정도는 혼트의 L*a*b*시스템으로 산출하였다.(a*값을 기록함)

실험 결과, 본 발명의 키토산 마이크로스피어를 함유한 샴푸의 a*값이 0.35였으며 대조 샴푸는 0.59로서 2배이상 의 모발에 대한 서브스탠디비티(Substantivity)를 나타내었다.

[시험예 2]

DPPH법에 의한 플라보노이드의 경시 안정성 테스트

실시에1의 본 발명의 키토산 마이크로스피어 18그램과 대조용 녹차 플라보노이드 2그램을 에탄올 100밀리리터에 넣고 경시변화에 따른 녹차 플라보노이드의 안정성을 DPPH법을 이용하여 간접적으로 평가하였다[참조 : Fujita, Y, Uehara, I., Morimoto, Y., Nakashima, M., Hatano, T., and Okuda, T : Yakugaku Zasshi, 108(2), 129(1988) : J. Agr. Chem. Soc(Jpn). Vol. 45, No. 6, p292(1971)]

즉 1개월 경시 후 본 발명 및 대조용액 1그램을 0.2밀리몰 DPPH(2,2-디페닐-1-피크릴히드라질(diphenyl-1-picrylhydrazyl)) 에탄올 용액 0.5밀리리터에 가한 후 25℃에서 10분간 정치한 후 517나노메타에서의 흡광도를 측정하였다. DPPH용액은 자주색을 띠며, 플라보노이드의 환원성은 DPPH의 탈색 정도를 흡광도의 변화에 의해 평가하였다. 실험 결과 키토산 마이크로스피어로 싸여진 DPPH에 대하여 약 50%의 탈색 효과를 가져왔다. 따라서 플라보노이드를 마이크로스피어화하는 경우 1개월 경시 후 2배 정도이상이 산화 안정성을 나타내었다.

[시험예 3]

실시에1에서 제조한 키토산 마이크로스피어를 함유한 화장료 예1에 대한 마이크로스피어를 함유하지 않은 화장료를 대조용으로 하여 25~50대 남자 80명에 대하여 품질을 실시한 결과 아래와 같은 결과를 얻었다.

[표1]

화장품적 효능 효과

항 목	화장료 예 1이 좋다	대조용이 좋다	비슷하다
피부촉촉함	25	10	25
피부윤기	30	12	18
피부탄력	25	15	20
상처치유	26	4	30

이상과 같이 아후터 쉐이브로션에 본 발명의 키토산 마이크로스피어를 배합하였을 때 피부촉촉함, 피부윤기, 피부탄력이 증가하였으며, 특히 상처치유를 촉진하는 효과가 매우 우수하다는 사실을 알 수 있었다.

또한 본 발명에 의한 자외선 차단제가 함유된 키토산 마이크로스피어는 화장품, 즉 샴푸, 헤어스프레이, 헤어유스, 헤어젤 및 헤어스프레이등의 두발화장품과 자외선받지용크림, 로션과 같은 기초화장품, 하우데이션, 콤팩트등과 같은 메이크업 화장품에 함유하여 사용할 수 있으며, 특히 두발 화장품에 첨가 하여 사용했을 때 태양광선 특히 자외선에 의해 모발이 부서지해지고 변색 혹은 뾰록되어 손상되는 것을 막을 수 있으며, 또한 기초화장품이나 메이크업 화장품 등에 첨가하여 사용했을 때 피부의 노화와 피부가 쉽게 그늘러 타는 것을 효과적으로 지연시켜 줄 수 있다. 본 발명의 자외선 차단제가 함유된 키토산 마이크로스피어는 단독으로 사용할 수 있지만, 화장품의 용도로서 용이하게 사용하기 위해서는 일반적으로 담체와 혼합하여 사용한다. 본 발명의 제제화합물은 특별한 조건을 필요로 하지 않는다.

이들은 이 분야에 공지된 기술로서 유화제품, 에어로졸제품, 기용화제품과 같은 형태로 제제화될 수 있고 각종 방식으로 사용될 수 있다.

(57)청구의 범위

청구항1

세라미드, N-팔미토일-글리신-히스티딘-리신 또는 (-)-에피갈로카테킨갈레이트로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 화장료용 유효성분; 산화티탄, 산화아연, 산타메이트, 살리실레이트, 파바 또는 파바 에스테르 유도체로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 자외선 차단물질이 0.01~50중량%의 양으로 포함되어 있음을 특징으로 하는 키트산 마이크로스피어.

청구항2

제1항의 키트산 마이크로스피어를 조성물 총중량에 대하여 0.01~30중량%의 양으로 함유함을 특징으로 하는 화장료 조성물.

청구항3

제2항에 있어서, 화장료 조성물은 피부 화장료 또는 두발 화장료임을 특징으로 하는 화장료 조성물.